

0283-0177P
Rikato KONO et al
10/665,528
Birch, Stewart,
Kolach &
Birch LLP

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 3 年 7 月 2 4 日
Date of Application:

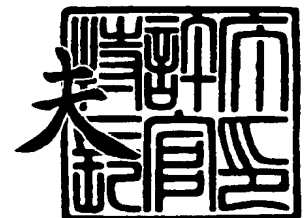
出 願 番 号 特 願 2 0 0 3 - 2 7 8 6 9 9
Application Number:
[ST. 10/C]: [J P 2 0 0 3 - 2 7 8 6 9 9]

出 願 人 田 辺 製 薬 株 式 有 限 公 司
Applicant(s):

2 0 0 3 年 1 0 月 1 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今 井 康



出証番号 出証特 2 0 0 3 - 3 0 8 0 6 4 6

【書類名】 特許願
【整理番号】 A00-4888
【あて先】 特許庁長官 殿
【国際特許分類】 A61K 31/18
A61K 31/34
A61K 31/415

【発明者】
【住所又は居所】 埼玉県さいたま市大宮区桜木町 4 丁目 1 8 0 - 1 藤和シテイコープ 4 0 1
【氏名】 河野 理夏子

【発明者】
【住所又は居所】 埼玉県戸田市川岸 2 丁目 3 - 8 田辺製薬株式会社戸田寮 4 1 5 号室
【氏名】 鴻海 俊太郎

【発明者】
【住所又は居所】 埼玉県さいたま市見沼区東大宮 4 丁目 1 2 - 5 - 8 0 1
【氏名】 相原 肇

【発明者】
【住所又は居所】 東京都台東区東上野 2 丁目 2 - 7
【氏名】 保坂 俊弘

【発明者】
【住所又は居所】 埼玉県戸田市川岸 2 丁目 3 - 8 田辺製薬株式会社戸田寮 1 0 1 号室
【氏名】 柏木 俊彦

【特許出願人】
【識別番号】 000002956
【氏名又は名称】 田辺製薬株式会社

【代理人】
【識別番号】 100115473
【弁理士】
【氏名又は名称】 石津 義則
【電話番号】 06-6300-2722

【先の出願に基づく優先権主張】
【出願番号】 特願2002-272662
【出願日】 平成14年 9月19日

【先の出願に基づく優先権主張】
【出願番号】 特願2003- 70298
【出願日】 平成15年 3月14日

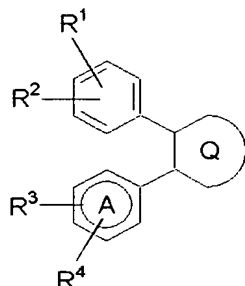
【手数料の表示】
【予納台帳番号】 016322
【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】
【物件名】 特許請求の範囲 1
【物件名】 明細書 1
【物件名】 要約書 1
【包括委任状番号】 0203318

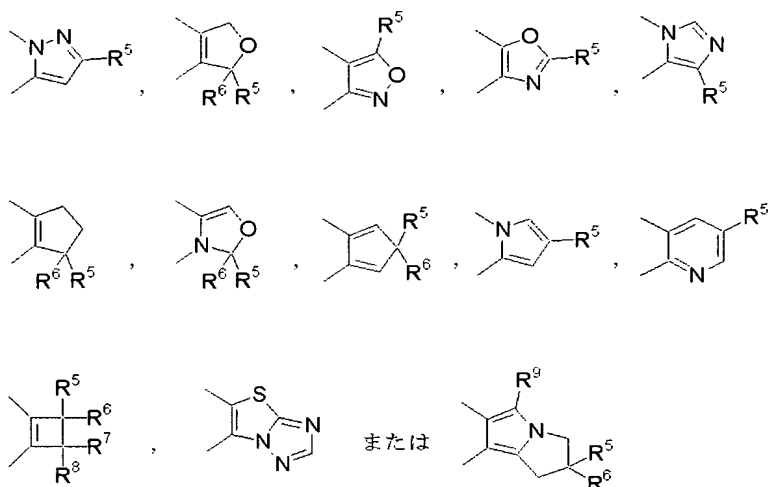
【書類名】 特許請求の範囲

【請求項 1】

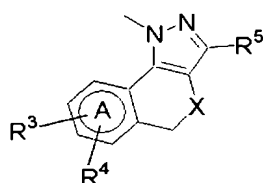
式 (I) :



〔式中、 R^1 はハロゲン、アミノスルホニル、アルキルスルホニルまたはアルカノイルアミノスルホニルを示す。 R^2 は水素またはハロゲンを示す。 R^3 および R^4 は同一または異なって、それぞれ水素、ハロゲン、アルキルまたはアルコキシを示す。環 A はベンゼン、ピリジンまたはシクロアルカンを示す。環 Q は、



(式中、 R^5 はハロゲン、アルキルまたはハロアルキルを示す。 R^6 は水素またはアルキルを示す。あるいは R^5 と R^6 とが一緒になってオキソを示してもよい。 R^7 および R^8 は水素を示すか、あるいは一緒になってオキソを示す。 R^9 はカルボキシアリルを示す。)を示す。あるいは、環 Q と環 A が結合して R^3 , R^4 とともに式:

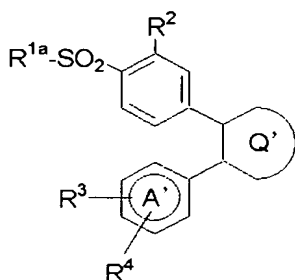


(式中、X は硫黄原子または酸素原子を示し、 R^3 、 R^4 および R^5 は前記と同義である。)により表される縮合環を形成してもよい。]

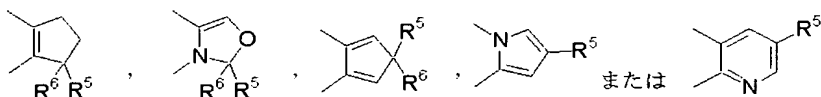
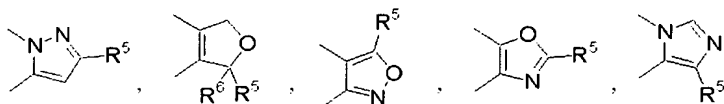
により表される化合物またはその製薬上許容される塩を有効成分として含有する高コンダクタンス型カルシウム感受性 K チャンネル開口薬。

【請求項 2】

式 (II) :



〔式中、 R^{1a} はアミノ、アルキルまたはアルカノイルアミノを示す。 R^2 は水素またはハロゲンを示す。 R^3 および R^4 は同一または異なって、それぞれ水素、ハロゲン、アルキルまたはアルコキシを示す。環 A' はベンゼンまたはシクロアルカンを示す。環 Q' は



(環中、 R^5 はハロゲン、アルキルまたはハロアルキルを示す。 R^6 は水素またはアルキルを示す。あるいは R^5 と R^6 とが一緒になってオキソを示してもよい。) を示す。〕により表される化合物またはその製薬上許容される塩を有効成分として含有する請求項 1 に記載の高コンダクタンス型カルシウム感受性 K チャネル開口薬。

【請求項 3】

- (1) セレコキシブ、
- (2) ロフェコキシブ、
- (3) バルデコキシブ、
- (4) パレコキシブ、
- (5) チルマコキシブ、
- (6) 4- (4-クロロ-5- (3-フルオロ-4-メトキシフェニル) イミダゾール-1-イル) ベンゼンスルホンアミド、
- (7) 2- (3, 5-ジフルオロフェニル) -3- ((4-メチルスルホニル) フェニル) -2-シクロペンテン-1-オン、
- (8) 1-フルオロ-4- (2- (4-メチルスルホニルフェニル) -1-シクロペンテン-1-イル) ベンゼン、
- (9) 4- (5- (4-クロロフェニル) -3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-1-イル) ベンゼンスルホンアミド、
- (10) 4- (2-メチル-4-フェニルオキサゾール-5-イル) ベンゼンスルホンアミド、
- (11) 4- (2-オキソ-3-フェニル-2, 3-ジヒドロオキサゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド、
- (12) 1- (3, 3-ジメチル-5- (4-メチルスルホニルフェニル) シクロペンタ-1, 4-ジエン-1-イル) -4-フルオロベンゼン、
- (13) 4- (2- (4-メトキシフェニル) -4-メチルピロール-1-イル) ベンゼンスルホンアミド、
- (14) エトリコキシブ、
- (15) 4, 4-ジメチル-2-フェニル-3- (4-メチルスルホニルフェニル) シクロブタノン、
- (16) 5- (4-メチルスルホニルフェニル) -6-フェニル [1, 3] チアゾロ [3

- , 2-b] [1, 2, 4] トリアゾール、
(17) 4-(6-フルオロ-7-メトキシ-3-トリフルオロメチルイソチオクロメノ
[4, 3-c] ピラゾール-1(5H)-イル) ベンゼンスルホンアミド、
(18) リコフェロン
(19) 4-[5-(4-クロロフェニル)-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾ
ール-1-イル] ベンゼンスルホンアミド、
(20) N-アセチル-4-[5-(4-メチルフェニル)-3-トリフルオロメチル-
1H-ピラゾール-1-イル] ベンゼンスルホンアミド、
(21) 4-[5-(4-メチルフェニル)-3-クロロメチル-1H-ピラゾール-1
-イル] ベンゼンスルホンアミド、
(22) 4-[5-(4-メチルフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル
] ベンゼンスルホンアミド、
(23) 4-[5-(2-メチルフェニル)-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾ
ール-1-イル] ベンゼンスルホンアミド、
(24) 4-[5-(3-メチルフェニル)-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾ
ール-1-イル] ベンゼンスルホンアミド、
(25) 4-[5-(2-クロロフェニル)-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾ
ール-1-イル] ベンゼンスルホンアミド、
(26) 4-[5-(3-クロロフェニル)-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾ
ール-1-イル] ベンゼンスルホンアミド、
(27) 4-[5-(4-メチルフェニル)-3-n-プロピル-1H-ピラゾール-1
-イル] ベンゼンスルホンアミド、
(28) 4-[5-(4-メチルフェニル)-3-エチル-1H-ピラゾール-1-イル
] ベンゼンスルホンアミド、
(29) 4-[5-(4-メチルフェニル)-3-イソプロピル-1H-ピラゾール-1
-イル] ベンゼンスルホンアミド、
(30) 4-[5-フェニル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-1-イル]
ベンゼンスルホンアミド、
(31) 4-[5-(2-メトキシフェニル)-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾ
ール-1-イル] ベンゼンスルホンアミド、
(32) 4-[5-(3-メトキシフェニル)-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾ
ール-1-イル] ベンゼンスルホンアミド、
(33) 4-[5-(4-メトキシフェニル)-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾ
ール-1-イル] ベンゼンスルホンアミド、
(34) 4-[5-(3-フルオロフェニル)-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾ
ール-1-イル] ベンゼンスルホンアミド、
(35) 4-[5-(4-フルオロフェニル)-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾ
ール-1-イル] ベンゼンスルホンアミド、
(36) 4-[5-(2-フルオロフェニル)-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾ
ール-1-イル] ベンゼンスルホンアミド、
(37) 4-[5-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-トリフルオロメチル-1H-
ピラゾール-1-イル] ベンゼンスルホンアミド、
(38) 5-(4-メチルフェニル)-1-(4-メチルスルホニルフェニル)-3-トリ
フルオロメチル-1H-ピラゾール、
(39) 5-(4-メチルフェニル)-1-(4-フルオロフェニル)-3-トリフルオ
ロメチル-1H-ピラゾール、
(40) 5-(4-メチルフェニル)-1-(3-クロロフェニル)-3-トリフルオロ
メチル-1H-ピラゾール、
(41) 5-(4-メチルフェニル)-1-(2-クロロフェニル)-3-トリフルオロ
メチル-1H-ピラゾール、

- (42) 5-(4-メチルフェニル)-1-(4-クロロフェニル)-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール、
(43) 4-[5-(3,4-ジメチルフェニル)-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミド、
(44) 4-[5-(3-ピリジル)-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミド、
(45) 4-[5-メチル-3-(4-ブromoフェニル)イソキサゾール-4-イル]ベンゼンスルホンアミド、および
(46) 5-メチル-3-フェニル-4-(4-メチルスルホニルフェニル)イソキサゾール

から選ばれる化合物またはその製薬上許容される塩を有効成分として含有する請求項1に記載の高コンダクタンス型カルシウム感受性Kチャネル開口薬。

【請求項4】

- (1) セレコキシブ、
(2) ロフェコキシブ、
(3) バルデコキシブ、
(10) 4-(2-メチル-4-フェニルオキサゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド、
(21) 4-[5-(4-メチルフェニル)-3-クロロメチル-1H-ピラゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミド、
(22) 4-[5-(4-メチルフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミド、
(23) 4-[5-(2-メチルフェニル)-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミド、
(36) 4-[5-(2-フルオロフェニル)-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミド、
(37) 4-[5-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミド、
(43) 4-[5-(3,4-ジメチルフェニル)-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミド、
(44) 4-[5-(3-ピリジル)-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミド、および
(45) 4-[5-メチル-3-(4-ブromoフェニル)イソキサゾール-4-イル]ベンゼンスルホンアミド

から選ばれる化合物またはその製薬上許容される塩を有効成分として含有する請求項1に記載の高コンダクタンス型カルシウム感受性Kチャネル開口薬。

【請求項5】

頻尿または尿失禁の予防または治療剤である請求項1～4のいずれかに記載の高コンダクタンス型カルシウム感受性Kチャネル開口薬。

【書類名】 明細書**【発明の名称】 高コンダクタンス型カルシウム感受性Kチャネル開口薬****【技術分野】****【0001】**

本発明は、頻尿、尿失禁、脳梗塞、クモ膜下出血等の疾患の治療に有用な高コンダクタンス型カルシウム感受性Kチャネル開口薬に関する。

【背景技術】**【0002】**

カリウムチャネルを含むイオンチャネルはすべての哺乳類細胞に認められ、それらはさまざまな生理学的プロセスおよび正常な細胞のホメオスタシス（恒常性）の調節に関わるものである。カリウムチャネルは一般に細胞の静止膜電位を制御し、またカリウムイオンの外向きの流れが細胞の脱分極後の原形質膜を再分極させる。

カリウムチャネルのサブタイプには多くのものがある。生理学的見地からは、maxi-Kチャネルは重要なサブタイプの1つであり、これは高コンダクタンス型カルシウム感受性カリウムチャネル（BKチャネル）と規定され、神経組織および平滑筋中に存在する。細胞内カルシウム濃度および膜電位がこれら高コンダクタンス型カルシウム感受性カリウムチャネルを制御する。例えば、高コンダクタンス型カルシウム感受性カリウムチャネルは、細胞内カルシウム濃度の増加または膜の脱分極（電位の変化）によって、カリウムイオンの外向きの流出を可能にするように開放され、膜の脱分極及びそれに伴う細胞内カルシウム濃度上昇に対して抑制的に作用する。細胞内カルシウム濃度の上昇は、神経伝達物質の放出、平滑筋の収縮、ある種の細胞型の増殖等のプロセスに必要とされる。従って、maxi-Kチャネルを開口させる作用を有する薬物によって、神経細胞の興奮性を減弱させたり、神経末端からの伝達物質の放出を抑制したり、平滑筋の収縮を抑制する結果、脳梗塞、クモ膜下出血、頻尿・尿失禁等の疾患の治療が期待される。クモ膜下出血、頻尿・尿失禁等の疾患の治療が期待される。

また、BKチャネルを開口させる薬物は、勃起不全などの性的機能不全の治療薬になりうることを示唆されている（特許文献1）。

【0003】

高コンダクタンス型カルシウム感受性Kチャネル開口薬としては、例えば、ピロール誘導体（例えば、特許文献2参照。）、フラン誘導体（例えば、特許文献3参照。）、窒素原子がフェニル基又はベンジル基で置換されている含窒素5員環誘導体（例えば、特許文献4参照。）、ジフェニルトリアゾール誘導体（例えば、非特許文献1参照。）等、種々報告されている。

また、セレコキシブ（Celecoxib）、バルデコキシブ（valdecoxib）等のシクロオキシゲナーゼ2阻害剤は慢性関節リウマチなどの炎症関連疾患の治療剤として用いられているが、これら化合物の高コンダクタンス型カルシウム感受性Kチャネル開口薬としての用途は何ら報告されていない（例えば、特許文献5、特許文献6参照。）。

【特許文献1】 国際公開第00/34244号パンフレット

【特許文献2】 国際公開第96/40634号パンフレット

【特許文献3】 特開2000-351773号公報

【特許文献4】 国際公開第98/04135号パンフレット

【特許文献5】 特表平9-506350号公報

【特許文献6】 特表平9-500372号公報

【非特許文献1】 ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー（Journal of Medicinal Chemistry）、2002年、第45巻、p.2942-2952

【発明の開示】**【発明が解決しようとする課題】****【0004】**

本発明は、優れた高コンダクタンス型カルシウム感受性Kチャネル開口作用を有し、頻尿、尿失禁、脳梗塞、クモ膜下出血等の疾患の治療に有用な化合物を提供することにある

。【課題を解決するための手段】

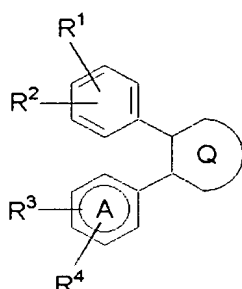
【0005】

前記課題を解決するために本発明者等は鋭意研究の結果、シクロオキシゲナーゼ2阻害剤として公知の特定の化合物が、優れた高コンダクタンス型カルシウム感受性Kチャネル開口作用を有することを見出し、本発明を完成した。

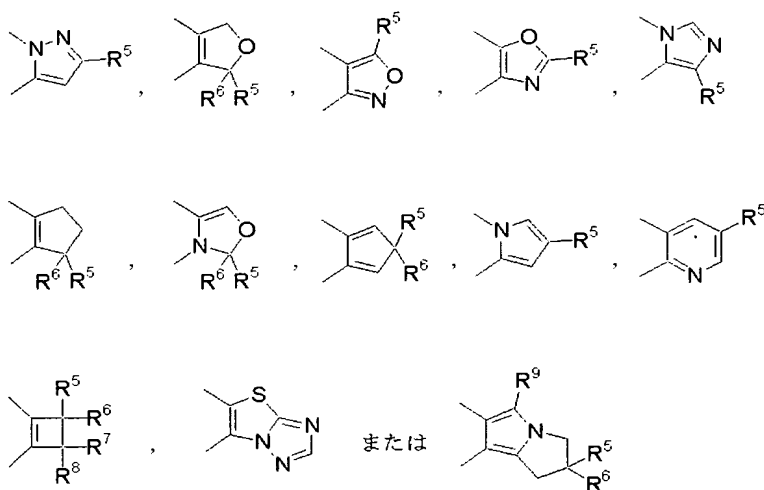
【0006】

すなわち、本発明は以下の通りである。

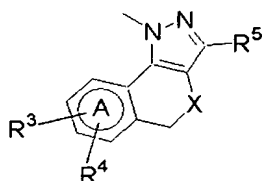
1. 式(I)：



〔式中、 R^1 はハロゲン、アミノスルホニル、アルキルスルホニルまたはアルカノイルアミノスルホニルを示す。 R^2 は水素またはハロゲンを示す。 R^3 および R^4 は同一または異なって、それぞれ水素、ハロゲン、アルキルまたはアルコキシを示す。環Aはベンゼン、ピリジンまたはシクロアルカンを示す。環Qは、



(式中、 R^5 はハロゲン、アルキルまたはハロアルキルを示す。 R^6 は水素またはアルキルを示す。あるいは R^5 と R^6 とが一緒になってオキシを示してもよい。 R^7 および R^8 は水素を示すか、あるいは一緒になってオキシを示す。 R^9 はカルボキシアリルを示す。)を示す。あるいは、環Qと環Aが結合して R^3 、 R^4 とともに式：

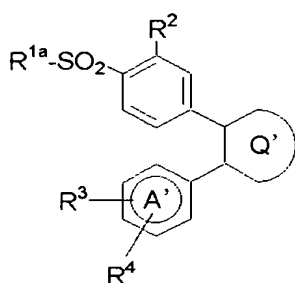


(式中、Xは硫黄原子または酸素原子を示し、 R^3 、 R^4 および R^5 は前記と同義である。)により表される縮合環を形成してもよい。]

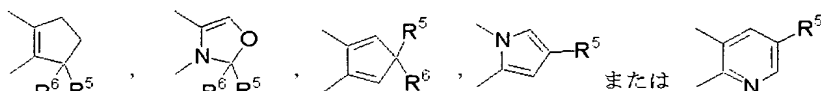
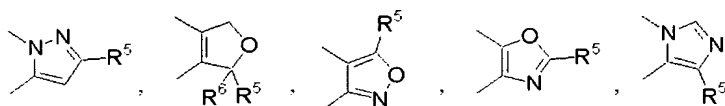
により表される化合物またはその製薬上許容される塩を有効成分として含有する高コンダクタンス型カルシウム感受性Kチャネル開口薬。

【0007】

2. 式(II)：



〔式中、 R^{1a} はアミノ、アルキルまたはアルカノイルアミノを示す。 R^2 は水素またはハロゲンを示す。 R^3 および R^4 は同一または異なって、それぞれ水素、ハロゲン、アルキルまたはアルコキシを示す。環 A' はベンゼンまたはシクロアルカンを示す。環 Q' は



(環中、 R^5 はハロゲン、アルキルまたはハロアルキルを示す。 R^6 は水素またはアルキルを示す。あるいは R^5 と R^6 とが一緒になってオキソを示してもよい。)を示す。〕により表される化合物またはその製薬上許容される塩を有効成分として含有する前記 1 に記載の高コンダクタンス型カルシウム感受性 K チャンネル開口薬。

【0008】

3. 後述する (1) ~ (46) から選ばれる化合物またはその製薬上許容される塩を有効成分として含有する前記 1 に記載の高コンダクタンス型カルシウム感受性 K チャンネル開口薬。

【0009】

4. 後述する (1) ~ (3)、(10)、(21) ~ (23)、(36)、(37) および (43) ~ (45) から選ばれる化合物またはその製薬上許容される塩を有効成分として含有する前記 1 に記載の高コンダクタンス型カルシウム感受性 K チャンネル開口薬。

【0010】

5. 頻尿または尿失禁の予防または治療剤である前記 1 ~ 4 に記載の高コンダクタンス型カルシウム感受性 K チャンネル開口薬。

【0011】

本発明の有効成分化合物は、4 ~ 6 員環を有し、かつ、その隣接する位置で 2 つの 6 員環が置換した点に構造的な共通の特徴を有し、この構造的な特徴によって優れた高コンダクタンス型カルシウム感受性 K チャンネル開口作用を有する。

【0012】

以下、本明細書における各記号で表される基について説明する。

R^1 、 R^2 、 R^3 および R^5 におけるハロゲンとは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素を示し、フッ素、塩素が好ましい。

R^1 におけるアルキルスルホニルとしては、例えば炭素数 1 ~ 4 個のアルキルスルホニルが挙げられ、具体的にはメチルスルホニル、エチルスルホニルなどが挙げられ、メチルスルホニルが好ましい。

R^1 におけるアルカノイルアミノスルホニルとしては、例えば炭素数 2 ~ 4 個のアルカノイルアミノスルホニルが挙げられ、具体的にはアセチルアミノスルホニル、プロピオニルアミノスルホニルなどが挙げられる。さらに当該アルカノイルアミノ部はアルカリ金属 (ナトリウムなど) と塩を形成していてもよい。

R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^{1a} におけるアルキルとしては、例えば炭素数 1～4 個のアルキルが挙げられ、具体的にはメチル、エチルなどが挙げられ、メチルが好ましい。

R^3 および R^4 におけるアルコキシとしては、例えば炭素数 1～4 個のアルコキシが挙げられ、具体的にはメトキシ、エトキシなどが挙げられ、メトキシが好ましい。

環 A および環 A' におけるシクロアルカンとしては、例えば炭素数 3～7 個のシクロアルカンが挙げられ、具体的にはシクロペンタン、シクロヘキサンなどが挙げられ、シクロヘキシルが好ましい。

R^5 におけるハロアルキルとしては、例えば炭素数 1～4 個のハロアルキルが挙げられ、具体的にはクロロメチル、トリフルオロメチルなどが挙げられる。

R^9 におけるカルボキシアルキルとしては、例えば炭素数 1～4 個のカルボキシアルキルが挙げられ、具体的にはカルボキシメチルが挙げられる。

R^{1a} におけるアルカノイルアミノとしては、例えば炭素数 2～4 個のアルカノイルアミノが挙げられ、具体的にはアセチルアミノ、プロピオニルアミノなどが挙げられる。さらに、当該アルカノイルアミノ部はアルカリ金属（ナトリウムなど）と塩を形成してもよい。

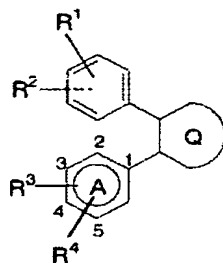
本発明の有効成分化合物の製薬上許容される塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等の無機塩基との塩、塩酸塩、硫酸塩等の無機酸との塩等が挙げられる。

【0013】

本発明の有効成分である化合物（1）～（18）は、下記表 1 および表 2 の構造を有している。

【0014】

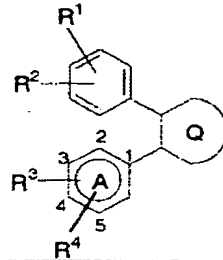
【表 1】



化合物 No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	環 Q	環 A
(1)	4-SO ₂ NH ₂	H	4-CH ₃	H		フェニル
(2)	4-SO ₂ CH ₃	H	H	H		フェニル
(3)	4-SO ₂ NH ₂	H	H	H		フェニル
(4)	4-SO ₂ N(Na)COEt	H	H	H		フェニル
(5)	4-SO ₂ NH ₂	3-F	H	H		シクロヘキシル
(6)	4-SO ₂ NH ₂	H	4-OCH ₃	3-F		フェニル
(7)	4-SO ₂ CH ₃	H	3-F	5-F		フェニル
(8)	4-SO ₂ CH ₃	H	4-F	H		フェニル
(9)	4-SO ₂ NH ₂	H	4-Cl	H		フェニル

【 0 0 1 5 】

【表 2】



化合物 No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	環 Q	環 A
(10)	4-SO ₂ NH ₂	H	H	H		フェニル
(11)	4-SO ₂ NH ₂	H	H	H		フェニル
(12)	4-SO ₂ CH ₃	H	4-F	H		フェニル
(13)	4-SO ₂ NH ₂	H	4-OCH ₃	H		フェニル
(14)	4-SO ₂ CH ₃	H	4-CH ₃	H		3-ピリジル
(15)	4-SO ₂ CH ₃	H	H	H		フェニル
(16)	4-SO ₂ CH ₃	H	H	H		フェニル
(17)	4-SO ₂ NH ₂	H	4-OCH ₃	5-F		
(18)	4-Cl	H	H	H		フェニル

【0016】

化合物(1)～(18)は、それぞれ以下の公報に記載の製造方法に従って製造することができる。

- (1) 国際公開第95/15316号パンフレット(特表平9-506350号公報)、
- (2) 国際公開第95/00501号パンフレット(特表平9-500372号公報)、
- (3) 国際公開第97/38986号パンフレット(特表2000-509029号公報)
- (4) 国際公開第96/25405号パンフレット(特表平11-503722号公報)
- (5) 国際公開第96/19463号パンフレット(特開平9-52882号公報)、
- (6) 国際公開第00/23426号パンフレット(特表2002-527508号公報)
- (7) 欧州特許出願公開第863134号明細書(特開平10-251220号公報)、
- (8) 国際公開第95/11883号パンフレット(特表平9-504288号公報)、
- (9) 国際公開第95/15316号パンフレット(特表平9-506350号公報)、
- (10) 国際公開第97/29776号パンフレット(特表2000-504723号公報)、

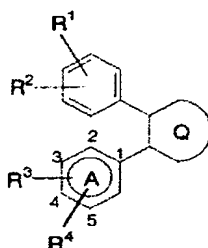
- (11) 国際公開第99/14205号パンフレット(特表2001-516750号公報)、
 (12) 国際公開第95/30656号パンフレット、
 (13) 欧州特許出願公開第799823号明細書(特開平9-323971号公報)、
 (14) 国際公開第98/03484号パンフレット(特表平11-514008号公報)、
 (15) 国際公開第97/36863号パンフレット(特表2000-510444号公報)、
 (16) 国際公開第96/09304号パンフレット、
 (17) 国際公開第96/41626号パンフレット(特表平11-507670号公報)、
 (18) 特開平3-141261号公報

【0017】

また、式(I)および式(II)の化合物は、上記公報記載の製造方法に準じて製造することができる。例えば、下記化合物(19)～(46)が製造された。

【0018】

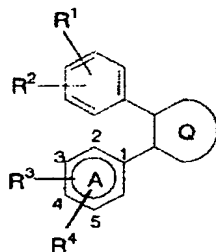
【表3】



化合物 No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	環 Q	環 A	物理恒数
(19)	4-SO ₂ NH ₂	H	4-Cl	H		フェニル	MS・APCI (m/z): 402(M+H) ⁺
(20)	4-SO ₂ NHCOCH ₃	H	4-CH ₃	H		フェニル	MS・APCI (m/z): 424(M+H) ⁺
(21)	4-SO ₂ NH ₂	H	4-CH ₃	H		フェニル	MS・APCI (m/z): 362/364(M+H) ⁺
(22)	4-SO ₂ NH ₂	H	4-CH ₃	H		フェニル	MS・APCI (m/z): 328(M+H) ⁺
(23)	4-SO ₂ NH ₂	H	2-CH ₃	H		フェニル	MS・APCI (m/z): 382(M+H) ⁺
(24)	4-SO ₂ NH ₂	H	3-CH ₃	H		フェニル	MS・APCI (m/z): 382(M+H) ⁺
(25)	4-SO ₂ NH ₂	H	2-Cl	H		フェニル	MS・APCI (m/z): 402/404(M+H) ⁺
(26)	4-SO ₂ NH ₂	H	3-Cl	H		フェニル	MS・APCI (m/z): 402/404(M+H) ⁺
(27)	4-SO ₂ NH ₂	H	4-CH ₃	H		フェニル	MS・APCI (m/z): 356(M+H) ⁺
(28)	4-SO ₂ NH ₂	H	4-CH ₃	H		フェニル	MS・APCI (m/z): 342(M+H) ⁺
(29)	4-SO ₂ NH ₂	H	4-CH ₃	H		フェニル	MS・APCI (m/z): 356(M+H) ⁺

【0019】

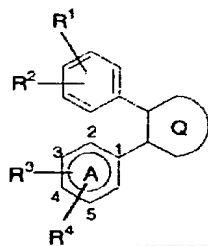
【表 4】



化合物 No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	環 Q	環 A	物理恒数
(30)	4-SO ₂ NH ₂	H	H	H		フェニル	MS・APCI (m/z): 368(M+H) ⁺
(31)	4-SO ₂ NH ₂	H	2-OCH ₃	H		フェニル	MS・APCI (m/z): 398(M+H) ⁺
(32)	4-SO ₂ NH ₂	H	3-OCH ₃	H		フェニル	MS・APCI (m/z): 398(M+H) ⁺
(33)	4-SO ₂ NH ₂	H	4-OCH ₃	H		フェニル	MS・APCI (m/z): 398(M+H) ⁺
(34)	4-SO ₂ NH ₂	H	3-F	H		フェニル	MS・APCI (m/z): 386(M+H) ⁺
(35)	4-SO ₂ NH ₂	H	4-F	H		フェニル	MS・APCI (m/z): 386(M+H) ⁺
(36)	4-SO ₂ NH ₂	H	2-F	H		フェニル	MS・APCI (m/z): 386(M+H) ⁺
(37)	4-SO ₂ NH ₂	3-OCH ₃	4-OCH ₃	H		フェニル	MS・APCI (m/z): 428(M+H) ⁺

【0020】

【表 5】



化合物 No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	環 Q	環 A	物理恒数
(38)	4-SO ₂ CH ₃	H	4-CH ₃	H		フェニル	MS・APCI (m/z): 381(M+H) ⁺
(39)	4-F	H	4-CH ₃	H		フェニル	MS・APCI (m/z): 321(M+H) ⁺
(40)	3-Cl	H	4-CH ₃	H		フェニル	MS・APCI (m/z): 337/339(M+H) ⁺
(41)	2-Cl	H	4-CH ₃	H		フェニル	MS・APCI (m/z): 337/339(M+H) ⁺
(42)	4-Cl	H	4-CH ₃	H		フェニル	MS・APCI (m/z): 337/339(M+H) ⁺
(43)	4-SO ₂ NH ₂	H	4-CH ₃	3-CH ₃		フェニル	MS・APCI (m/z): 396(M+H) ⁺
(44)	4-SO ₂ NH ₂	H	H	H		3-ピリジル	MS・APCI (m/z): 369(M+H) ⁺
(45)	4-SO ₂ NH ₂	H	4-Br	H		フェニル	MS・APCI (m/z): 393/395(M+H) ⁺
(46)	4-SO ₂ CH ₃	H	H	H		フェニル	MS・APCI (m/z): 314(M+H) ⁺

【0021】

本発明の有効成分化合物は、経口的にも非経口的にも投与することができ、薬理的に許容し得る担体又は希釈剤と共に、錠剤、顆粒剤、カプセル剤、散剤、注射剤、吸入剤等の慣用の医薬製剤として用いることができる。

かかる経口投与製剤のための医薬担体としては、例えば、結合剤（シロップ、アラビアゴム、ゼラチン、ソルビット、トラガント、ポリビニルピロリドン等）、賦形剤（乳糖、砂糖、コーンスターチ、リン酸カリウム、ソルビット、グリシン等）、潤滑剤（ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ等）、崩壊剤（バレイショデンプン等）および湿潤剤（ラウリル無水硫酸ナトリウム等）等の慣用のものを挙げることができる。

一方、非経口投与する場合には、例えば、注射用蒸留水、生理的食塩水、ブドウ糖水溶液等を用いて注射剤や点滴剤として、あるいは坐剤等とすることができる。

本発明の有効成分化合物の投与量は、投与方法、患者の年齢、体重、状態或いは疾患の種類・程度によっても異なるが、通常、1日当たり約0.01～50mg/kg、とりわけ約0.1～30mg/kg程度とするのが好ましい。

【発明の効果】

【0022】

本発明の有効成分化合物は、優れた高コンダクタンス型カルシウム感受性Kチャネル開口作用を有し、細胞の膜電気ポテンシャルを過分極させるので、例えば高血圧、早産、過敏性腸症候群、慢性心不全、狭心症、心筋梗塞、脳梗塞、クモ膜下出血、脳血管スパズム、大脳低酸素症、末梢血管障害、不安、雄性禿頭症、勃起不全、糖尿病、糖尿病性末梢神

経障害、その他の糖尿病性合併症、不妊症、尿路結石とそれに伴う疼痛、頻尿、尿失禁、夜尿症、喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、喘息もしくは慢性閉塞性肺疾患（COPD）に伴う咳、脳卒中、脳虚血、外傷性脳障害等の予防、軽減及び／又は治療薬として有用である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0023】

以下に、実験例をあげて本発明の高コンダクタンス型カルシウム感受性Kチャネル開口薬をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【実施例】

【0024】

実験例 1

〔ウサギ摘出膀胱標本における弛緩作用〕

ウサギ（体重2.0kg～3.5kg）から摘出した膀胱を直ちに氷冷したクレブス栄養液（118mM NaCl、4.7mM KCl、2.55mM CaCl₂、1.18mM MgSO₄、1.18mM KH₂PO₄、24.88mM NaHCO₃及び1.1mM グルコースを含有する）に浸漬し、周囲の結合組織を除去した。膀胱は内腔の膜状組織を除いた後、尿路に対して縦走する方向に幅3～4mmに切断し、縦走筋方向に全長約5mmの条片とした。

オルガンバスに、37℃に加温した95%O₂-5%CO₂の混合ガスを十分に通気したクレブス栄養液を満たし、標本の上下端に綿糸を結び付け、一方をオルガンバス下端に、もう一方をストレーンゲージトランスデューサーに固定した。等尺性に標本から発生する張力を測定し、ペンレコーダー上に連続的に記録した。標本は静止張力が2.0gとなるように伸長した。静止張力が安定した時点で、オルガンバス内にカリウムイオンの濃度が30mMとなるようにKCl溶液を添加し、標本を収縮させた。

安定した収縮を示した標本に、被検薬物は公比10で累積的にオルガンバスに添加し、用量-反応曲線を得た。薬物の添加開始直前の発生張力を0%弛緩、累積添加終了後、栄養液中に10⁻⁴Mパパペリンを添加した際の発生張力を100%弛緩として、薬物添加によるそれぞれの標本の弛緩率を百分率で示し、被験薬の作用は弛緩率50%となる用量（IC₅₀）（μM）として表6に示した。

【0025】

【表6】

試験化合物	IC ₅₀ (μM)
化合物(1)	9.24
化合物(3)	1.53
化合物(23)	0.11

【0026】

実験例 2

〔ウレタン麻酔ラットのSP誘発律動性収縮に対する作用〕

実験には、体重200～300gのSD系雌性ラット（9～12週齢）を使用した。ウレタン麻酔後（1.2g/kg、皮下投与）、自発呼吸下にて両輸尿管および外尿道口より膀胱内にカニューレを挿入した。他端は三方活栓を介して圧トランスデューサーおよびインフュージョンポンプに連結した。さらに頸部から血圧測定用カニューレを左頸動脈に挿入した。薬液の静脈内投与用に左大腿静脈に、さらにSubstance Pの持続注入用に右大腿静脈にそれぞれカニューレを挿入した。血圧、心拍数および膀胱内圧が安定した後、膀胱用カニューレを介して約0.6mlの生理食塩水を負荷した。約10分後に微量注入器を用いてSubstance Pの静脈内への持続注入（0.33μg/kg/min）を開始した。必要に応じて膀胱内の生理食塩水の量を増減して安定した律動性収縮を誘導した。膀胱内圧、血圧、心拍数の変化は連続的にレコーダーに記録した。一定の収縮の発現が約15分程度持続することを確認した後、0.5% Tween 80水溶液に懸濁させた試験化合物を静脈内投与用カニューレ

レを介して投与した。評価項目は律動性膀胱収縮の抑制時間及び膀胱収縮力とし、試験化合物投与後 3 5 分まで観察した。

その結果、本発明の有効成分化合物は膀胱収縮力には影響せずに律動性膀胱収縮の発現を抑制した。また薬物 0.25 mg 投与時の律動性収縮の発現頻度を 1 0 0 % 抑制した時間（分）を表 7 に示した。

【 0 0 2 7 】

【表 7】

試験化合物	時間（分）
化合物（1）	1 1
化合物（3）	1 6 . 7
化合物（2 3）	8

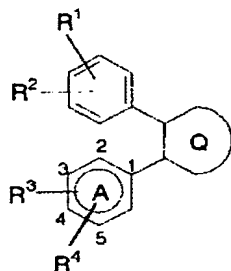
また高コンダクタンス型カルシウム感受性 K チャネルの特異的阻害剤であるイベリオトキシシン（0.15mg/kg、静脈投与）の前投与により、本発明の有効成分化合物の律動性膀胱収縮発現抑制作用は減弱した。よって本発明の有効成分化合物は、高コンダクタンス型カルシウム感受性 K チャネル開口作用を介した頻尿、尿失禁等の予防・治療薬として有用であることが示された。

【 0 0 2 8 】

式（I）および式（I I）の化合物で、その他の好ましい化合物としては、以下の化合物があげられる。

【 0 0 2 9 】

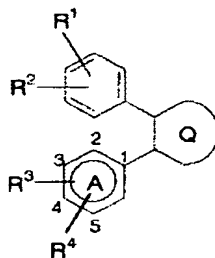
【表 8】



化合物 No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	環 Q	環 A
(47)	4-SO ₂ CH ₃	H	4-F	H		フェニル
(48)	4-SO ₂ CH ₃	H	4-F	3-F		フェニル
(49)	4-SO ₂ CH ₃	H	4-Cl	H		フェニル
(50)	4-SO ₂ CH ₃	H	4-OCH ₃	H		フェニル
(51)	4-SO ₂ CH ₃	H	2-F	H		フェニル
(52)	4-SO ₂ NH ₂	H	4-Cl	3-Cl		フェニル
(53)	4-SO ₂ NH ₂	H	4-F	3-F		フェニル
(54)	4-SO ₂ NH ₂	H	4-OCH ₃	3-Cl		フェニル
(55)	4-SO ₂ NH ₂	H	4-F	H		フェニル
(56)	4-SO ₂ NH ₂	H	4-Cl	H		フェニル

【 0 0 3 0 】

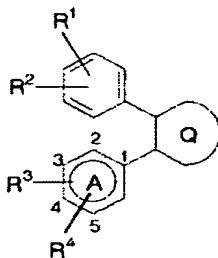
【表 9】



化合物 No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	環 Q	環 A
(57)	4-SO ₂ NH-Ac	H	H	H		フェニル
(58)	4-SO ₂ CH ₃	H	H	H		シクロヘキシル
(59)	4-SO ₂ NH ₂	H	H	H		シクロヘキシル
(60)	4-SO ₂ NH-CH ₃	H	H	H		シクロヘキシル
(61)	4-SO ₂ NH ₂	3-F	H	H		シクロヘキシル
(62)	4-SO ₂ CH ₃	3-F	H	H		シクロヘキシル
(63)	4-SO ₂ CH ₃	H	4-F	H		フェニル
(64)	4-SO ₂ NH ₂	H	H	H		フェニル
(65)	4-SO ₂ NH ₂	H	H	H		フェニル
(66)	4-SO ₂ NH ₂	H	H	H		フェニル
(67)	4-SO ₂ NH ₂	3-CH ₃	H	H		フェニル
(68)	4-SO ₂ NH ₂	H	H	H		フェニル

【0031】

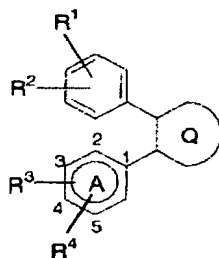
【表 10】



化合物 No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	環 Q	環 A
(69)	4-SO ₂ CH ₃	H	4-CH ₃	H		フェニル
(70)	4-SO ₂ NH ₂	H	3-F	H		フェニル
(71)	4-SO ₂ CH ₃	H	4-F	H		フェニル
(72)	4-SO ₂ CH ₃	H	4-F	H		フェニル
(73)	4-SO ₂ NH ₂	H	4-F	H		フェニル
(74)	4-SO ₂ NH ₂	H	4-CH ₃	H		フェニル
(75)	4-SO ₂ NH ₂	H	4-Cl	H		3-ピリジル
(76)	4-SO ₂ CH ₃	H	4-Et	H		フェニル
(77)	4-SO ₂ NH ₂	H	3-CH ₃	H		フェニル
(78)	4-SO ₂ NH ₂	H	4-CH ₃	H		フェニル
(79)	4-SO ₂ NH ₂	H	4-OCH ₃	H		フェニル
(80)	4-SO ₂ NH ₂	H	4-CH ₃	3-F		フェニル
(81)	4-SO ₂ NH ₂	H	4-F	3-F		フェニル

【0032】

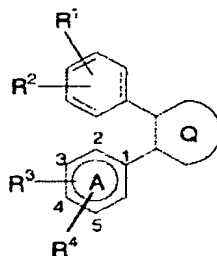
【表 11】



化合物 No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	環 Q	環 A
(82)	4-SO ₂ CH ₃	H	H	H		フェニル
(83)	4-SO ₂ CH ₃	H	4-F	H		フェニル
(84)	4-SO ₂ CH ₃	H	H	H		3-ピリジル
(85)	4-SO ₂ CH ₃	H	4-F	H		3-ピリジル
(86)	4-SO ₂ CH ₃	H	3-Cl	H		3-ピリジル
(87)	4-SO ₂ CH ₃	H	4-OCH ₃	H		フェニル
(88)	4-SO ₂ CH ₃	H	H	H		フェニル
(89)	4-SO ₂ CH ₃	H	4-Cl	H		フェニル
(90)	4-SO ₂ CH ₃	H	H	H		フェニル
(91)	4-SO ₂ CH ₃	H	H	H		2-ピリジル
(92)	4-SO ₂ CH ₃	H	4-OCH ₃	H		3-ピリジル
(93)	4-SO ₂ CH ₃	H	H	H		フェニル
(94)	4-SO ₂ NH ₂	H	H	H		フェニル

【0033】

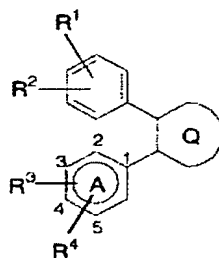
【表 12】



化合物 No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	環 Q	環 A
(95)	4-SO ₂ NH ₂	H	4-F	H		フェニル
(96)	4-SO ₂ NH ₂	H	4-F	H		3-ピリジル
(97)	4-SO ₂ NH ₂	H	4-Cl	H		フェニル
(98)	4-SO ₂ NH ₂	H	H	H		3-ピリジル
(99)	4-SO ₂ NH ₂	H	4-CH ₃	6-CH ₃		3-ピリジル
(100)	4-SO ₂ CH ₃	H	4-F	H		フェニル
(101)	4-SO ₂ NH ₂	H	4-F	H		フェニル
(102)	4-SO ₂ CH ₃	H	4-Cl	H		フェニル
(103)	4-SO ₂ NH ₂	H	4-Cl	H		フェニル
(104)	4-SO ₂ CH ₃	H	4-F	H		フェニル
(105)	4-SO ₂ NH ₂	H	4-F	H		フェニル
(106)	4-SO ₂ CH ₃	H	4-Cl	H		フェニル
(107)	4-SO ₂ NH ₂	H	4-Cl	H		フェニル

【0034】

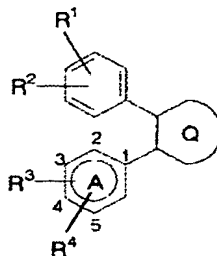
【表 13】



化合物 No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	環 Q	環 A
(108)	4-SO ₂ NH ₂	H	4-F	H		フェニル
(109)	4-SO ₂ NH ₂	H	4-F	H		フェニル
(110)	4-SO ₂ CH ₃	H	H	H		フェニル
(111)	4-SO ₂ CH ₃	H	4-F	H		フェニル
(112)	4-SO ₂ CH ₃	H	4-OCH ₃	H		フェニル
(113)	4-SO ₂ CH ₃	H	4-CH ₃	H		フェニル
(114)	4-SO ₂ NH ₂	H	H	H		フェニル
(115)	4-SO ₂ NH ₂	H	4-F	H		フェニル
(116)	4-SO ₂ NH ₂	H	4-OCH ₃	H		フェニル
(117)	4-SO ₂ NH ₂	H	4-CH ₃	H		フェニル
(118)	4-SO ₂ NH ₂	H	4-F	3-F		フェニル
(119)	4-SO ₂ NH ₂	H	4-Cl	H		フェニル
(120)	4-SO ₂ NH ₂	H	4-CH ₃	3-CH ₃		フェニル

【0035】

【表 14】



化合物 No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	環 Q	環 A
(121)	4-SO ₂ NH ₂	H	4-F	H		フェニル
(122)	4-SO ₂ NH ₂	H	4-Cl	H		フェニル
(123)	4-SO ₂ NH ₂	H	H	H		フェニル
(124)	4-SO ₂ CH ₃	H	4-F	H		フェニル
(125)	4-SO ₂ CH ₃	H	4-Cl	H		フェニル

【産業上の利用可能性】

【0036】

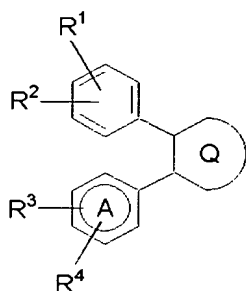
本発明の有効成分化合物は、優れた高コンダクタンス型カルシウム感受性Kチャネル開口作用を有することから、高血圧、早産、過敏性腸症候群、慢性心不全、狭心症、心筋梗塞、脳梗塞、クモ膜下出血、脳血管スパズム、大脳低酸素症、末梢血管障害、不安、雄性禿頭症、勃起不全、糖尿病、糖尿病性末梢神経障害、その他の糖尿病性合併症、不妊症、尿路結石とそれに伴う疼痛、頻尿、尿失禁、夜尿症、喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、喘息もしくは慢性閉塞性肺疾患（COPD）に伴う咳、脳卒中、脳虚血、外傷性脳障害等の予防、軽減及び／又は治療薬として有用である。また、本発明の有効成分化合物は、毒性も低く、医薬として高い安全性を有する。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 頻尿、尿失禁等の疾患の治療に有用な高コンダクタンス型カルシウム感受性Kチャンネル開口薬を提供する。

【解決手段】 式(I)：



〔式中、R¹ はアミノスルホニル、アルキルスルホニル等を、R² は水素、ハロゲンを、R³、R⁴ は水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシを、環Aはベンゼン、ピリジン等を、環Qは、ピラゾール、イソキサゾール等を示す。〕

で表される化合物またはその塩を有効成分として含有する高コンダクタンス型カルシウム感受性Kチャンネル開口薬。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2 0 0 3 - 2 7 8 6 9 9
受付番号	5 0 3 0 1 2 1 8 5 4 0
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0 0 9 4
作成日	平成 1 5 年 7 月 2 9 日

< 認定情報・付加情報 >

【提出日】 平成15年 7月24日

特願 2 0 0 3 - 2 7 8 6 9 9

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 0 0 2 9 5 6]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 9 月 2 0 日

[変更理由]

新規登録

住 所

大阪府大阪市中央区道修町 3 丁目 2 番 1 0 号

氏 名

田辺製菓株式会社